

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Peningkatan kemakmuran di negara berkembang dan perubahan gaya hidup menyebabkan peningkatan pravalensi penyakit degeneratif salah satunya Diabetes Melitus (DM) (Suyono, 2006). Dalam Diabetes Atlas 2000 (*International Diabetes Federation*) tercantum perkiraan penduduk Indonesia diatas 20 tahun sebesar 15 juta dan dengan asumsi prevalensi diabetes mellitus sebesar 4,6%, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi diabetes mellitus sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien diabetes (Soegondo dkk, 2005).

Diabetes Mellitus yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah Diabetes Mellitus tipe 2 (Soegondo dkk, 2005). Penderita Diabetes Melitus tipe 2 mencapai 90 – 95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes (Anonim, 2005).

Berdasarkan informasi American Diabetes Association (ADA) 2005, ada peningkatan drastis komplikasi sejak 2001 hingga 2004. Pada 2001, penderita diabetes mellitus beresiko mengalami penyakit kardiovaskuler hingga 32%. Sedang tahun 2004 angkanya meningkat 11% yaitu mencapai 43%. Begitu juga dengan resiko yang mengalami hipertensi. Tahun 2001, 38% penderita diabetes mellitus mengalami hipertensi. Tahun 2004 angkanya mencapai 69% atau meningkat 31% (Anonim, 2005).

Walaupun diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila pengelolaannya tidak tepat. Pengelolaan diabetes mellitus memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non obat dan obat (Anonim, 2005).

Penatalaksanaan diabetes mellitus dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah – masalah terkait obat yang dialami oleh penderita. Masalah terkait obat merupakan keadaan terjadinya ketidaksesuaian dalam pencapaian tujuan terapi sebagai akibat pemberian obat. Aktivitas untuk meminimalkan merupakan bagian dari proses pelayanan kefarmasian (Anonim, 2005).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Sardjito Jogjakarta tahun 2004 menunjukkan bahwa penggunaan obat antidiabetik pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta yang sering digunakan adalah golongan insulin 86,67%, sedangkan untuk pasien tanpa penyakit penyerta yaitu glibenklamid 100%. Sedangkan evaluasi penggunaan obat yang dilakukan meliputi tepat indikasi 96,67%, tepat obat tanpa penyakit penyerta 50%, dengan penyakit penyerta 80%, tepat dosis 100% (Rahmianis, 2006).

Penelitian lain yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Salatiga, pemilihan antidiabetik yang sering digunakan adalah golongan sulfonilurea sebanyak 84%, diantaranya yaitu glimepirid, glipizid, glikazid, gliquidon, dan glibenklamid. Pada penelitian tersebut juga ditemukan beberapa kasus ketidaktepatan pemilihan obat yang terdiri atas obat yang tidak aman

11,11%, obat yang bukan *drug of choice* 19,44%, obat yang dikontraindikasikan 47,22%, dan kombinasi obat yang tidak tepat 22,22% (Wulandari, 2009).

Evaluasi penggunaan obat memegang peranan penting dalam manajemen perawatan kesehatan terkait dengan pemahaman, interpretasi, peningkatan persepsi, administrasi dan penggunaan obat (Anonim, 2006<sup>e</sup>). Evaluasi penggunaan obat bertujuan untuk menjamin penggunaan obat yang rasional sehingga mendapatkan keberhasilan dalam pengobatan dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan. Maka dari itu perlu dilakukan evaluasi penggunaan obat meliputi tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis.

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan dikarenakan diabetes mellitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit dengan tingkat kejadian yang cukup tinggi, yaitu 144 pasien pada tahun 2009. Sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan. Dengan melakukan evaluasi dan pemantauan penggunaan obat ini dapat diketahui efisiensi dan efektifitas pelayanan farmasi di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan.

Berdasar hal tersebut di atas maka dilakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan obat antidiabetik di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan tahun 2009. Dari hasil penelitian, diharapkan dapat memberi gambaran mengenai ketepatan dalam menangani kasus – kasus diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. Soedjati

Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan, bahan evaluasi terhadap pelayanan farmasi dan untuk meningkatkan pelayanan kefarmasian.

### **B. Perumusan Masalah**

Dari uraian latar belakang diatas maka didapatkan rumusan masalah yaitu:

1. Obat antidiabetik apa sajakah yang digunakan kepada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan tahun 2009?
2. Apakah penggunaan obat antidiabetik di RSUD Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan tahun 2009 sudah rasional ( tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis)?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui penggunaan obat antidiabetik pada pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan tahun 2009.
2. Mengevaluasi ketepatan penggunaan obat antidiabetik di RSUD Dr. R. Soedjati Soemardiardjo Purwodadi Kabupaten Grobogan tahun 2009 dilihat dari parameter tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, dan tepat dosis.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Diabetes Mellitus**

#### **a. Pengertian Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia; disebabkan karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein; dan dapat menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik (Triplitt dkk, 2005).

#### **b. Klasifikasi Diabetes Mellitus**

##### **1) Diabetes mellitus tipe I**

Diabetes ini disebut sebagai diabetes mellitus yang tergantung insulin atau IDDM (*Insulin Dependent Diabetes mellitus*). Diabetes jenis ini paling sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda, namun demikian dapat juga ditemukan pada setiap umur. Destruksi sel-sel pembuat insulin melalui mekanisme imunologik menyebabkan hilangnya hampir seluruh insulin endogen. Pemberian insulin eksogen terutama tidak hanya untuk menurunkan kadar glukosa plasma melainkan juga untuk menghindari ketoasidosis diabetika ( KAD) (Woodley dan Whelan, 1995).

Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel  $\beta$  pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun adapula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya. Ada beberapa tipe otoantibodi yang dihubungkan dengan DM Tipe 1, antara lain ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*), ICSA (*Islet Cell Surface Antibodies*), dan antibodi

terhadap GAD (*Glutamic acid Decarboxylase*) (DeFronzo, 1997). Destruksi sel  $\beta$ , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute. Gambaran klinik biasanya timbul pada masa kanak-kanak dan puncaknya pada masa akil balig (Soegondo dkk, 2005) .

## 2) Diabetes mellitus tipe II

Diabetes ini tidak tergantung insulin atau NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Diabetes jenis ini biasanya timbul pada umur lebih dari 40 tahun. Kebanyakan pasien diabetes jenis ini bertubuh gemuk, dan resistensi terhadap kerja insulin dapat ditemukan pada banyak kasus. Insulin eksogen dapat digunakan untuk mengobati hiperglikemia yang membandel pada para pasien jenis ini (Woodley dan Whelan, 1995).

NIDDM atau Diabetes Tidak Tergantung Insulin (DMTTI) disebabkan karena kegagalan relatif sel  $\beta$  dan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer untuk menghambat produksi glukosa oleh sel hati. Sel  $\beta$  tidak mampu mengimbangi resistensi ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain (Anonim, 2001).

Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel – sel  $\beta$  menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam

menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan (Anonim, 2005).

### 3) Diabetes melitus lain (sekunder)

Pada diabetes jenis ini hiperglikemia berkaitan dengan penyebab lain yang jelas, meliputi penyakit-penyakit pankreas, pankreatektomi, sindroma chusing, acromegali dan sejumlah kelainan genetik yang tak lazim (Woodley dan Whelan, 1995).

### 4) Diabetes Gestasional

Gestasional Diabetes Mellitus adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer (Anonim, 2005). Pada pasien-pasien ini toleransi glukosa dapat kembali normal setelah persalinan (Woodley dan Whelan, 1995). Ini meliputi 2 – 5% dari seluruh diabetes (Soegondo dkk, 2005). Faktor resiko terjadinya GDM adalah usia tua, etnik, obesitas, riwayat keluarga, dan riwayat gestasional terdahulu (Schteingart, 2005).

Diabetes dalam masa kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya resiko mortalitas perinatal (Anonim, 2005).

## c. **Komplikasi DM**

Komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori:

### 1). Akut

Komplikasi akut DM terjadi apabila kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun tajam dalam waktu singkat. Penderita umumnya mengalami hal – hal sebagai berikut :

- a) Hipoglikemia adalah suatu keadaan seseorang dengan kadar glukosa darah dibawah nilai normal.
- b) Ketoasidosis adalah suatu keadaan kekurangan insulin, dan sifatnya mendadak.
- c) Koma hiperosmolar non kerotik adalah dehidrasi berat, hipotensi dan menimbulkan syok (Anonim, 2001).

## 2). Kronis

Komplikasi kronik DM terjadi apabila kadar glukosa darah secara berkepanjangan tidak terkendali dengan baik sehingga menimbulkan berbagai komplikasi kronik DM berupa (Anonim, 2006<sup>a</sup>) :

- a) Makroangiopati adalah komplikasi makrovaskuler, seperti : penyakit jantung koroner (Coronary Heart Disease), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (Peripheral Vaskuler Disease) (Anonim, 2005).
- b) Mikroangiopati adalah komplikasi mikrovaskuler yang melibatkan pembuluh–pembuluh darah kecil dan merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dari arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), dan saraf – saraf perifer (neuropati diabetik), otot – otot, serta kulit (Schteingart, 2005).



#### **d. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekwensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Selain itu pasien juga mengeluh lelah dan mengantuk (Price dan Wilson, 2005).

Diabetes tipe I sering memperlihatkan awitan gejala yang eksplosif dengan polidipsia, poliuria, turunnya berat badan, polifagia, lemah, somnolen yang terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Pasien dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis, serta dapat meninggal kalau tidak mendapatkan pengobatan dengan segera (Price dan Wilson, 2005).

Diabetes tipe II mungkin sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun, dan diagnosis hanya dibuat berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan melakukan tes toleransi glukosa. Biasanya pasien tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolut namun hanya relatif (Price dan Wilson, 2005).

### **e. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus**

#### **1. Berdasarkan Glukosa Darah Plasma Vena Sewaktu**

Penderita diabetes mellitus sering datang dengan keluhan klinis yang jelas seperti haus dan banyak kencing, berat badan menurun, glukosuri, bahkan kesadaran menurun sampai koma. Dengan keluhan klinis yang jelas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu sudah dapat menegaskan diagnosis diabetes mellitus. Apabila kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg% (plasma vena) maka penderita tersebut sudah dapat disebut diabetes mellitus. Pada mereka ini tidak diperlukan lagi pemeriksaan tes toleransi glukosa (Adam, 2000).

#### **2. Berdasarkan glukosa darah plasma vena puasa**

Glukosa plasma dalam keadaan puasa dibagi atas tiga nilai, yaitu  $< 110$  mg/dl, antara  $> 110$  mg/dl -  $< 126$  mg/dl, dan  $\geq 126$  mg/dl. Kadar glukosa plasma puasa  $< 110$  mg/dl dinyatakan normal,  $\geq 126$  mg/dl adalah diabetes mellitus, sedangkan antara 110-126 mg/dl disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Dengan demikian pada mereka dengan kadar glukosa plasma vena setelah berpuasa sedikitnya 10 jam  $> 126$  mg/dl sudah cukup untuk membuat diagnosis diabetes mellitus (Adam, 2000).

#### **3. Dengan menggunakan tes toleransi glukosa oral**

Apabila pada pemeriksaan glukosa darah sewaktu kadar glukosa plasma tidak normal, yaitu antara 140-200 mg/dl, maka pada mereka ini harus dilakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral untuk meyakinkan apakah diabetes mellitus atau bukan. Sesuai dengan kesepakatan WHO maka tes toleransi glukosa oral harus dilakukan dengan beban 75 gram setelah berpuasa minimal 10 jam.

Penilaian adalah sebagai berikut, toleransi glukosa normal apabila  $< 140$  mg/dl, toleransi glukosa terganggu (TGT) apabila kadar glukosa  $> 140$  mg/dl tetapi  $< 200$  mg/dl, sedang toleransi glukosa  $\geq 200$  mg/dl disebut diabetes mellitus (Adam, 2000).

**Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring Dan Diagnosis DM Menurut Pedoman PERKENI 2006**

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	$< 100$	100 - 199	$\geq 200$
	Darah kapiler	$< 90$	90 – 199	$\geq 200$
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	$< 100$	100 - 125	$\geq 126$
	Darah kapiler	$< 90$	90 - 99	$\geq 100$

## 2. Pengobatan Diabetes Mellitus

Pengelolaan DM memerlukan penanganan yang multidisiplin yang mencakup terapi non obat dan terapi obat (Anonim, 2005). Terapi obat pada prinsipnya diberikan jika penerapan terapi non obat yang telah dilakukan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah sebagaimana yang diharapkan (Subardi dan Yunir, 2006)

### a. Terapi tanpa obat

#### 1) Diet

Terapi nutrisi direkomendasikan bagi semua penderita DM. Untuk pasien dengan DM tipe 1 fokus pengaturan insulin, dengan keseimbangan diet untuk

mencapai dan memelihara berat badan. Pasien DM tipe 2 sering membutuhkan kalori untuk membatasi kehilangan berat badan (Triplitt dkk, 2005).

## 2) Aktivitas

Latihan aerobik dapat memperbaiki resistensi insulin dan kontrol glikemik yang utama pada pasien dan menurunkan faktor resiko kardiovaskuler, yang berhubungan dengan penurunan berat badan, dan memperbaiki kesehatan (Triplitt dkk, 2005).

## b. Terapi Obat

Antidiabetik digunakan sebagai pengobatan Diabetes Mellitus ada dua jenis, yaitu :

### 1) Insulin

Insulin adalah polipeptida yang dihasilkan sel- $\beta$  dari pulau Langerhans dan merupakan kelompok sel yang terdiri dari 1% masa pankreas (Rimbawan dan Siagin, 2004). Pasien dengan DM tipe 1 membutuhkan 0,5-1,0 U/kg insulin per hari dibagi dalam beberapa dosis (Triplitt dkk, 2005). Insulin diberikan secara subkutan dengan tujuan mempertahankan kadar gula darah dalam batas normal sepanjang hari yaitu 80-160 mg% setelah makan (Anonim, 2006<sup>a</sup>)

Insulin dan analognya menurunkan level glukosa darah dengan menstimulasi uptake glukosa dan menghambat produksi glukosa hepatic. Insulin menghambat lipofisis di adiposit, menghambat proteolisis dan menaikkan sintesis protein (Kristina, 2005)

Ada 3 macam sediaan insulin yaitu : insulin kerja singkat (*short-acting*), insulin kerja sedang (*intermediate-acting*), insulin kerja panjang dengan mula

kerja lebih lambat. Insulin umumnya diberikan melalui injeksi subkutan. Efek insulin yang paling sering terjadi adalah hipoglikemik (Anonim, 2008)

**Tabel 2. Sediaan Insulin Eksogen Berdasar Waktu Kerja Menurut**

**Pedoman PERKENI 2006**

Sediaan Insulin	<i>Onset of Action</i> (Awal Kerja)	<i>Peak Action</i> (Puncak Kerja)	<i>Effective Duration of Action</i> (Lama Kerja)
<b>Insulin prandial (<i>meal related</i>)</b>			
<b>Insulin <i>short-acting</i></b>			
Regular (Actrapid <sup>®</sup> , Humulin <sup>®</sup> R)	30 – 60 menit	30 – 90 menit	3 – 5 jam
<b>Insulin analog <i>rapid acting</i></b>			
Insulin lispro (Humalog <sup>®</sup> )	5 – 15 menit	30 – 90 menit	3 – 5 jam
Insulin glulisine (Apiandra <sup>®</sup> )*	5 – 15 menit	30 – 90 menit	3 – 5 jam
Insulin aspart** (NovoRapid <sup>®</sup> )	5 – 15 menit	30 – 90 menit	3 – 5 jam
<b>Insulin <i>Intermediet-acting</i></b>			
NPH (Insulatard <sup>®</sup> , Humulin <sup>®</sup> N)	2 – 4 jam	4 – 10 jam	10 – 16 jam
Lente*	3 – 4 jam	4 – 12 jam	12 – 18 jam
<b>Insulin <i>long-acting</i></b>			
Insulin glargine (Lantus <sup>®</sup> )	2 – 4 jam	No peak	
Ultralante*	6 – 10 jam	8 -10 jam	
Insulin detemir (Levemir <sup>®</sup> **)	2 – 4 jam	No peak	
<b>Insulin Campuran (<i>short dan intermediet-acting</i>)</b>			
70% NPH/30% regular (Mixtard <sup>®</sup> , Humulin <sup>®</sup> 30/70)	30 – 60 menit	Dual	10 – 16 jam
70% insulin aspart protamine/30% insulin aspart** (NovoMix <sup>®</sup> )	10 – 20 menit	Dual	15 – 18 jam
75% insulin lispro protamine/25% insulin lispro injection (Humalog <sup>®</sup> Mix 25)	5 – 15 menit	1 – 2 jam	16 – 18 jam

Keterangan :

\* : Belum tersedia di Indonesi

\*\* : Dalam proses pendaftaran BPOM

Nama dalam tanda kurung adalah nama dagang

m : menit

## 2) Obat Hipoglikemik Oral

Antidiabetes oral ditambahkan jika pengelolaan diabetes mellitus dengan pendekatan non farmakologis, yaitu berupa perencanaan makan/terapi nutrisi medik, kegiatan jasmani dan penurunan berat badan, belum mencapai sasaran terapi diabetes (Soegondo dkk, 2005). Obat-obat ini berguna dalam pengobatan pasien diabetes tipe II yang tidak dapat diperbaiki hanya dengan diet. Pasien yang mungkin berespon terhadap obat hipoglikemik oral adalah mereka yang diabetesnya berkembang setelah berumur 40 tahun dan telah menderita diabetes kurang dari 5 tahun (Mycek dkk, 2001).

Berdasarkan cara kerjanya Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dibagi menjadi 3 golongan :

### a) Pemicu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

#### (1) Sulfonilurea

Golongan obat ini bekerja dengan merangsang sel beta pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan sehingga obat ini tidak dapat dipakai pada diabetes tipe I. Mekanisme kerja obat golongan sulfonilurea yaitu, menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (*stored insulin*), menurunkan ambang sekresi insulin, meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Obat golongan ini merupakan pilihan untuk pasien diabetes dewasa dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penyakit hati, ginjal, dan tiroid (Soegondo dkk, 2005). Contoh obat sulfonilurea generasi pertama adalah asetoheksamida, klorpropamida, tolazamida, dan tolbutamida, sedangkan generasi

kedua antara lain gliburida (glibenklamida), glipizida, glikasida, glimepirida, dan glikuidon (Anonim, 2005). Obat golongan ini semuanya mempunyai cara kerja yang serupa, berbeda dalam hal masa kerja, degradasi, dan aktivitas metabolitnya. Pada pemakaian sulfonilurea, umumnya selalu dimulai dengan dosis rendah untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia (Soegondo dkk, 2005). Untuk menghindari resiko hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

Efek sampingnya yang terpenting adalah hipoglikemia yang dapat terjadi secara terselubung adakalanya tanpa gejala khas, khususnya pada derivat seperti glibenklamida (Hardman dkk, 2001). Kadar glukosa darah puasa dimonitor setiap 2 minggu dan HbA1C setiap 3 bulan (Anonim, 2007).

## (2) Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu : Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Repaglinid dapat menurunkan glukosa darah puasa walaupun mempunyai masa paruh yang singkat. Sedang nateglinid mempunyai masa tinggal lebih singkat dan tidak menurunkan glukosa darah puasa. Sehingga keduanya merupakan *insulin secretagogue* yang khusus menurunkan glukosa *post prandial* dengan efek hipoglikemik yang minimal (Soegondo dkk, 2005). Kadar glukosa darah puasa dimonitor setiap 2 minggu dan HbA1C setiap 3 bulan, dan kadar

glukosa darah *post prandial* dimonitor pada awal penggunaan obat ini (Anonim, 2007).

**b) Penambah Sensitivitas terhadap Insulin (*Insulin Sensitizing*)**

**(1) Biguanid**

Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemia) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Contoh obat golongan ini adalah metformin. Metformin tidak menyebabkan kenaikan berat badan seperti pada pemakaian sulfonilurea (Soegondo dkk, 2005). Metformin digunakan sebagai terapi tunggal dan terapi kombinasi dengan sulfonilurea, glinid, thiazolidindione, dan insulin. Metformin dikontraindikasikan pada laki-laki dengan serum kreatinin  $> 1,5$  mg/dl dan wanita dengan serum kreatinin  $> 1,4$  mg/dl, pasien gangguan hati, *congestive heart failure* (CHF), asidosis metabolik, dehidrasi dan pengguna alkohol berlebih (Anonim, 2007).

Mekanisme kerja yang diusulkan baru-baru ini meliputi stimulasi glikolisis secara langsung dalam jaringan dengan peningkatan eliminasi glukosa dari darah, penurunan glukoneogenesis hati, melambatkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan perubahan glukosa menjadi laktat oleh eritrosit, dan penurunan kadar glukagon plasma (Katzung, 2002).

Efek sampingnya yang paling sering terjadi berupa gangguan lambung-usus (mual, anorexia, sakit perut, diare), tetapi umumnya bersifat sementara. Yang lebih serius adalah asidosis asam laktat dan angiopati luas, terutama pada manula dan insufisiensi hati atau ginjal (Hardman dkk, 2001). Serum kreatinin dimonitor



pada awal penggunaan, kadar glukosa darah puasa dimonitor setiap 2 minggu dan HbA1C setiap 3 bulan. Dosis efektif maksimum 2g/hari (Anonim, 2007).

## (2) Tiazolidindion

Golongan tiazolidindion atau glitazon adalah golongan obat yang juga mempunyai efek farmakologis untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Tiazolidindion (rosiglitazon dan pioglitazon) berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ), suatu receptor inti di sel otot dan lemak. Reseptor PPAR $\gamma$  terdapat di jaringan target kerja insulin seperti jaringan adiposa, otot skelet, dan hati, sedang reseptor pada organ tersebut merupakan regulator homeostasis lipid, diferensiasi adiposit, dan kerja insulin (Soegondo dkk, 2005).

Efek samping yang paling utama dari tiazolidindion (rosiglitazone dan pioglitazon) adalah udem, terutama pada pasien hipertensi dan congestive cardiac failure (Walker dan Edward, 2003). Tanda-tanda cairan tubuh yang berlebih, AST dan ALT perlu. Dikontraindikasikan pada pasien dengan ALT > 2,5 kali di atas nilai normal, penyakit hati, pengguna alkohol berlebih, penyakit jantung kelas III atau IV (Anonim, 2007).

## c) Penghambat Alfa Glukosidase/Acarbose

Salah satu contoh inhibitor  $\alpha$ -glukosidase adalah acarbose yang dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dengan insulin, metformin, glitazon atau sulfonilurea. Acarbose merupakan suatu penghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi untuk menghidrolisis

oligosakarida, trisakarida, dan disakarida pada dinding usus halus (*brush border*). Inhibisi sistem enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga pada penderita diabetes dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa *post prandial* (Soegondo dkk, 2005)

Acarbose juga menghambat enzim  $\alpha$ -amilase pankreas yang berfungsi melakukan hidrolisa polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu (Soegondo dkk, 2005). Efek samping yang biasa terjadi adalah gangguan GI, seperti flatulen, bloating, rasa tidak nyaman, dan diare (Dipiro et al., 2005). Kadar glukosa darah *post prandial* dimonitor pada awal penggunaan obat ini, dan HbA1C setiap 3 bulan. Glukosa digunakan jika terjadi hipoglikemia (Anonim, 2007).

### **3. Penatalaksanaan DM Tipe 2**

Penatalaksanaan DM Tipe 2 Menurut Pedoman PERKENI 2006

#### **a. Edukasi**

Keberhasilan pengelolaan diabetes mandiri membutuhkan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Tim kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

### **b. Terapi gizi medis**

Prinsip pengaturan makan pada diabetisi yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari:

- (1) Karbohidrat 45-65% total asupan energi.
- (2) Lemak 20-25% kebutuhan kalori. Tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi.
- (3) Protein 15-20% total asupan energi.
- (4) Garam tidak lebih dari 3000 mg. Pembatasan natrium sampai 2400 mg terutama pada mereka yang hipertensi. Sumber natrium antara lain garam dapur, vetsin dan soda.
- (5) Anjuran konsumsi serat adalah  $\pm 25$  mg/hari (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

### **c. Latihan jasmani**

Latihan jasmani teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit). Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Latihan jasmani yang dianjurkan yang bersifat aerobik, seperti: jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

### **d. Intervensi farmakologis**

Intervensi farmakologis dilakukan apabila dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani selama 2-4 minggu kadar gula darah belum mencapai sasaran (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

- (1) Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 4 golongan:

(a) Pemicu sekresi insulin

i. Sulfonilurea

ii. Glinid

(b) Penambah sensitivitas terhadap insulin

(c) Penghambat glukoneogenesis

(d) Penghambat glukosidase alfa (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

(2) Insulin

Indikasi penggunaan insulin pada DM Tipe 2, yaitu:

(a) Penurunan berat badan yang cepat

(b) Hiperglikemi berat yang disertai ketosis

(c) Ketoasidosis diabetik

(d) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik

(e) Hiperglikemia dengan asidosis laktat

(f) Gagal dengan kombinasi OHO dosis hampir maksimal

(g) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke)

(h) Kehamilan dengan DM/diabetes mellitus gestasional yang tidak terkontrol dengan TGM

(i) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat

(j) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

**Tabel 3. Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Menurut Pedoman PERKENI 2006**

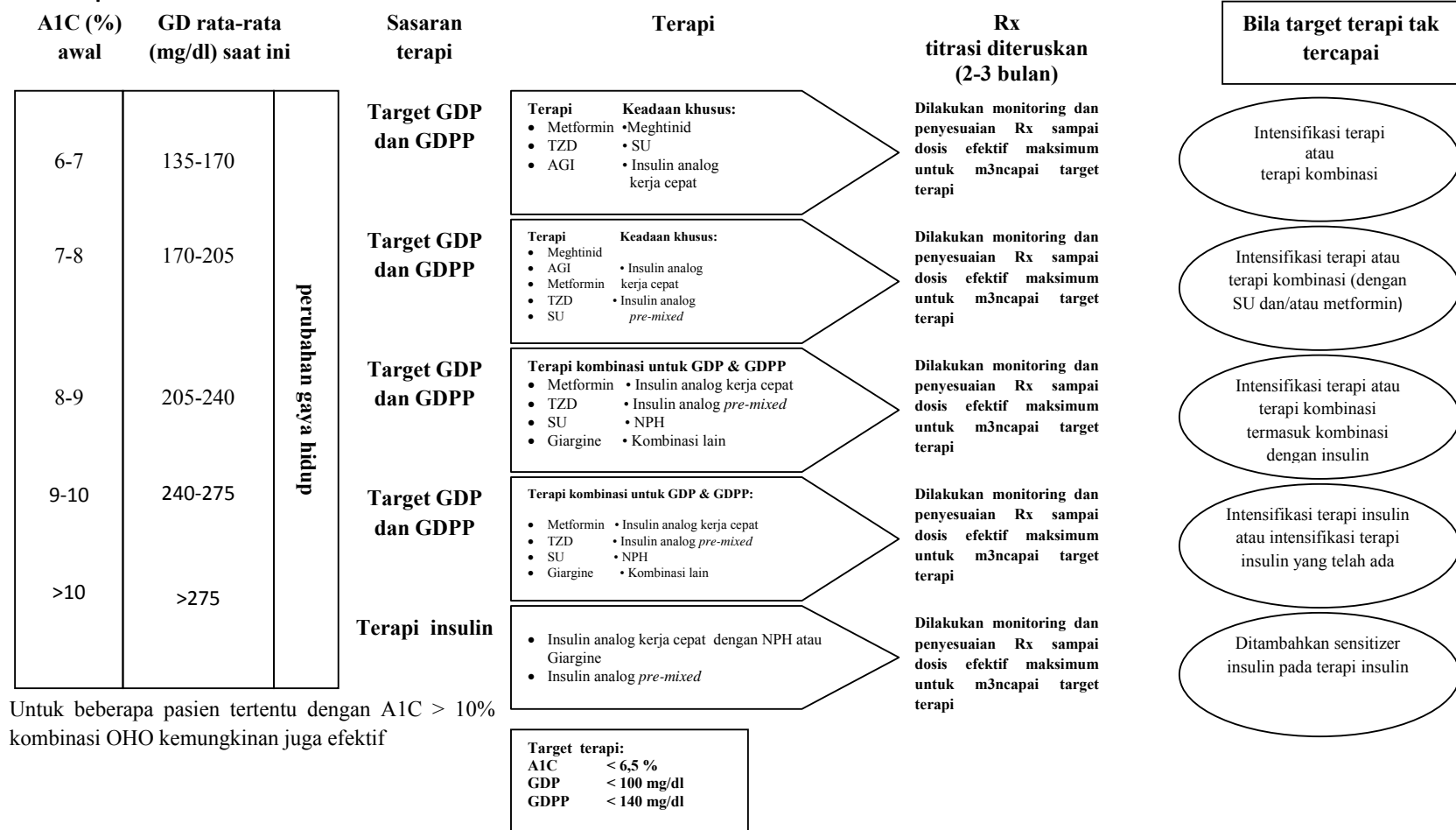
Golongan	Generik	Nama dagang	mg/tab	Dosis harian	Lama kerja	Frek/hari	Waktu
Sulfonilurea	Klorpropamid	Diabenese	100-250	100-500	24-36	1	Sebelum makan
	Glibenklamid	Daonil*	2,5-5	2,5-15	12-24	1-2	
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16	1-2	
		Glukotrol-XL	5-10	5-20	12-16***	1	
	Glikazid	Diamicron	80	80-320	10-20	1-2	
		Diamicron-MR	30	30-120	24	1	
	Glikuidon	Glurenorm	30	30-120	6-8	2-3	
	Glimepirid	Amaryl*	1,2,3,4	0,5-6	24	1	
		Gluvas	1,2,3,4	1-6	24	1	
		Amadiab	1,2,3,4	1-6	24	1	
		Metrix	1,2,3,4	1-6	24	1	
Glinid	Repaglinid	NovoNorm	0,5 ,1,2	1,5-6	-	3	Tidak tergantung jadwal makan
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3	
Thiazolidindione	Rosiglitazon	Avandia	4	4-8	24	1	
	Pioglitazon	Actos*	15,30	15-45	24	1	
		Deculin	15,30	15-45	24	1	
Penghambat Glukosidase $\alpha$	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama
Biguanid	Metformin	Glucophage*	500-850	250-3000	6-8	1-3	Bersama/ sesudah makan
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3	
	Metformin XR	Glucophage-XR*	500-750				
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1	
Obat kombinasi tetap	Metformin + Glibenklamid	Glucovance*	250/1,25 500/2,5 500/5	Total glibenklamid mid 20 mg/hari	12-24	1-2	Bersama/ sesudah makan
	Rosiglitazon + Metformin	Avandament	2 mg/500 mg 4mg/500 mg	8 mg/2000 mg (dosis maksimal)	12	2	
	Glimepirid + Metformin	Amaryl-M**	1 mg/250 mg 2 mg/500 mg	2 mg/500mg 4 mg/1000mg	-	2	
	Rosiglitazon + Glimepirid	Avandaryl**	4 mg/1mg 4mg/2mg 4mg/4mg	8 mg/4mg (dosis maksimal)	24	1	Bersama/ sesudah makan pagi

Keterangan: \* : Produk orisinal

\*\* : Belum beredar di Indonesia

\*\*\* : Kadar plasma efektif terpelihara selama 24 jam

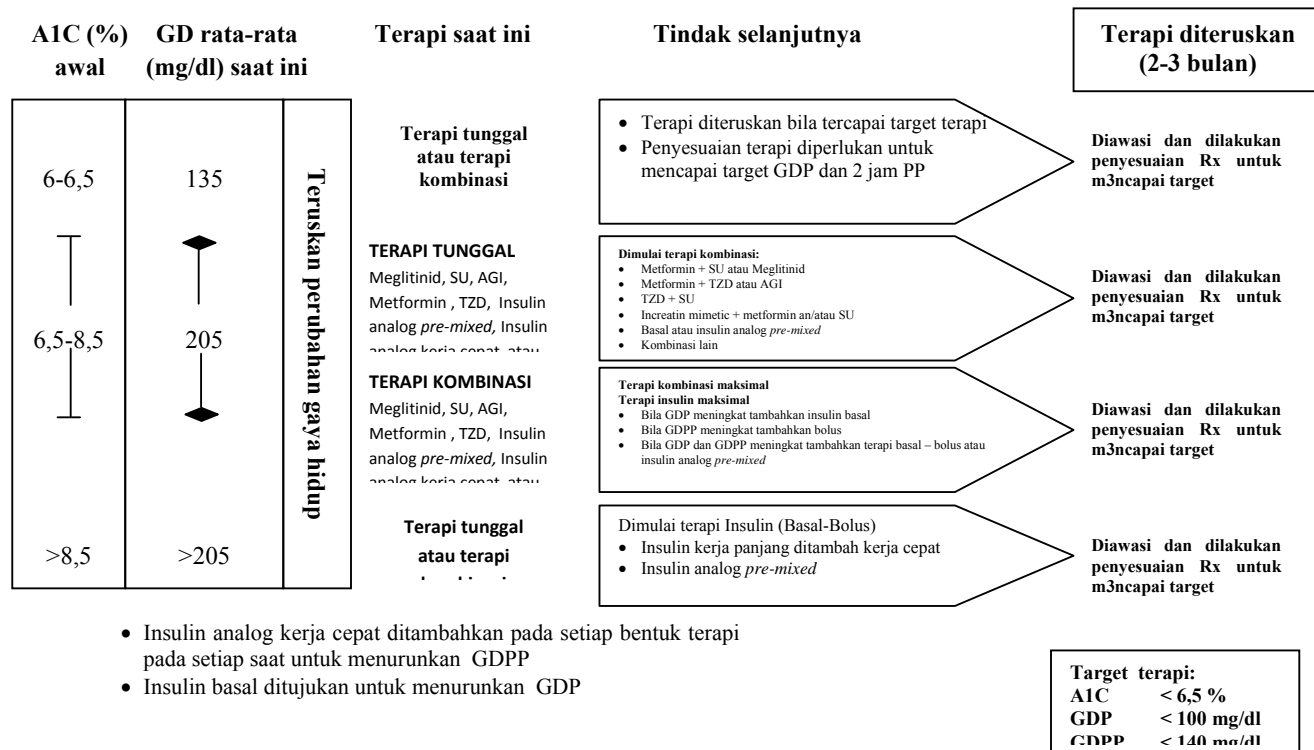
#### 4. Algoritme Terapi



#### Singkatan:

A1C= Hemoglobin A1c; AG=α -glucosidase inhibitor, GD= Glukosa darah; HDL= High density lipoprotein, GDPT= Glukosa darah puasa terganggu; TGT= Toleransi Glukosa Terganggu; TGM= Terapi Gizi Medis; TTGO= Tes Toleransi Glukosa Oral, PPG= Post prandial glukosa, Rx= Terapi; SU=Sulfonilurea; TZD= Thiazolidindion; DMG= Diabetes Mellitus gestasional; GDP= Glukosa darah puasa; GDPP= Glukosa darah 2 jam PP

Gambar 1 Algoritma pengelolaan DM tipe-2 yang belum mendapat terapi (Sumber : Anonim, 2006<sup>a</sup>)



**Singkatan:**

A1C= Hemoglobin A1c; AG=  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, GD= Glukosa darah; HDL= High density lipoprotein, GDPT= Glukosa darah puasa terganggu;

TGT= Toleransi Glukosa Terganggu; TGM= Terapi Gizi medis; TTGO= Tes Toleransi Glukosa Oral, PPG= Post prandial glucosa, Rx= Terapi;

SU=Sulfonylurea; TZD= Thiazolidindion; DMG= Diabetes Mellitus gestasional; GDP= Glukosa darah puasa; GDPP= Glukosa darah 2 jam PP

Gambar 2 Algoritma Upaya Mempertahankan Target Terapi pada DM tipe-2 ( Sumber : Anonim, 2006<sup>a</sup>)

## **5. Pengobatan Rasional**

Penggunaan obat dikatakan rasional jika tepat secara medik dan memenuhi persyaratan - persyaratan tertentu. Masing-masing persyaratan mempunyai konsekuensi yang berbeda-beda. Sebagai contoh kekeliruan dalam menegakkan diagnosis akan memberi konsekuensi berupa kekeliruan dalam menentukan jenis pengobatan (Anonim, 2006<sup>b</sup>)

Secara praktis penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria :

### **a. Tepat Indikasi**

Pemilihan obat yang didasarkan pada indikasi adanya suatu gejala atau diagnosis penyakit yang akurat (Anonim, 2006<sup>b</sup>).

### **b. Tepat Pasien**

Pemilihan obat disesuaikan dengan kondisi fisiologis dan patologis pasien dengan melihat ada tidaknya kontra indikasi (Anonim, 2006<sup>b</sup>)

### **c. Tepat Obat**

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian obat yang dipilih haruslah yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit (Anonim, 2006<sup>b</sup>).

### **d. Tepat Dosis**

Dosis, cara dan rute pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebih khususnya untuk obat dengan rentang terapi yang sempit akan sangat beresiko sampai timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Anonim, 2006<sup>b</sup>).



**e. Waspada terhadap efek samping**

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi (Anonim, 2006<sup>b</sup>).